

·综述·

微小 RNA 在甲状腺癌发生、发展中的研究进展

林晓云 侯莎莎 谭建

天津医科大学总医院核医学科 300052

通信作者: 谭建, Email: tanpost@163.com

【摘要】 微小 RNA(miRNA)是一类内源性的、在进化上高度保守的非编码单链小 RNA,其在多种生物和代谢过程中发挥着重要作用,包括信号转导及细胞增殖、分化和凋亡。miRNA 可以担任抑癌基因或者癌基因,与肿瘤的形成有着密切的联系。近年来的研究结果显示,miRNA 与甲状腺癌关系密切,参与了甲状腺癌的发生、发展过程,这与其具有的高侵袭性特征也存在相关性。笔者主要综述 miRNA 在不同类型甲状腺癌中的最新研究进展。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 微 RNAs; 致癌作用

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201904035-00034](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201904035-00034)

Advance in study of microRNA in occurrence and development of thyroid carcinoma*Lin Xiaoyun, Hou Shasha, Tan Jian**Department of Nuclear Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China**Corresponding author: Tan Jian, Email: tanpost@163.com*

【Abstract】 MicroRNAs (miRNAs) are endogenous, evolutionarily highly conserved noncoding single-stranded small RNAs. They play important roles in multiple biological and metabolic processes, including signal transduction, and cell proliferation, differentiation and apoptosis. MiRNAs can act as tumor suppressor genes or oncogenes, which are closely related to the formation of tumors. Recent studies have found that miRNA is closely related to thyroid cancer, and is involved in the occurrence and development of thyroid cancer, and is correlated with its highly invasive characteristics. In this paper the available data on miRNA deregulation in different thyroid tumors and the putative role of miRNA in thyroid cancer development were reviewed.

【Key words】 Thyroid neoplasms; MicroRNAs; Carcinogenesis

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201904035-00034](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201904035-00034)

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,主要包括 DTC、未分化型甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinomas, ATC)和髓样甲状腺癌(medullary thyroid carcinoma, MTC),其中 DTC 包括乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)。2015 年美国国家癌症研究所数据显示,美国甲状腺癌的年发病率为 14.5/10 万^[1]。2016 年的数据显示,我国甲状腺癌的发病率在女性恶性肿瘤排名中已居第八位^[2]。目前,甲状腺癌在世界范围内的发病率正呈逐渐上升趋势。多数甲状腺癌的生物行为良好,但当肿瘤出现复发、转移后,往往病情进展快、预后差,这也是患者死亡的主要原因。目

前,甲状腺癌复发、转移的具体机制尚不明确,需要进一步深入研究。

微小 RNA(microRNA, miRNA)是真核生物中一类内源性、在进化上高度保守、长度为 18~24 个核苷酸的非编码小分子 RNA,由不同染色体位点转录而成,定位于独立非编码 RNA 或蛋白编码基因内显子,其广泛参与了细胞反应的许多过程,如细胞增殖、分化和凋亡等。miRNA 主要通过与其靶基因 mRNA 翻译或诱导降解,在转录后水平调节基因表达,从而调控个体发育和细胞凋亡、增殖及分化等过程^[3]。目前有实验证据表明,miRNA 可以担任抑癌基因或者癌基因,与人类多种恶性肿瘤

的形成、侵袭和转移有着密切的联系,是近年来肿瘤领域的研究热点^[4]。近来的研究结果也显示,miRNA在人类不同类型的甲状腺癌中存在表达失调,其参与了甲状腺癌的发生、发展,与甲状腺癌的侵袭、转移也存在相关性^[5-6]。笔者就miRNA在不同类型甲状腺癌中的研究进展进行综述。

1 DTC

DTC占甲状腺癌的90%以上,其总体上为低度恶性,生物学行为变化缓慢,通过“根治性手术切除+¹³¹I+甲状腺激素抑制治疗”的综合治疗后,整体治疗效果及预后较好。然而,当肿瘤出现复发、转移以及失分化后,病灶不摄碘,导致其无法从¹³¹I治疗中获益,预后较差^[7-8]。有研究报道,在发生远处转移的DTC患者中,部分患者在其自然病程或¹³¹I治疗过程中,肿瘤细胞的形态和功能会发生退行性改变,摄碘关键蛋白表达障碍和摄碘能力丧失,最终发展为失分化型甲状腺癌^[9-10],给临床诊治工作带来较大挑战。

1.1 PTC

PTC是甲状腺癌中最常见的一种类型,占甲状腺癌的80%~90%。近年来,miRNA与PTC的相关研究成为热点。目前,在与PTC相关性的研究中最、最常见的miRNAs包括miR-146b、miR-222和miR-221。

He等^[11]最早发现PTC组织中有17种miRNA表达上调,6种表达下调,其中miR-146b、miR-221、miR-222在PTC中表达明显升高,较正常甲状腺组织高出11~19倍,且在PTC的发生、局部浸润、淋巴结转移以及肿瘤复发过程中,这3种miRNA的表达亦明显上调,其通过与靶基因酪氨酸激酶受体作用,调控细胞的生长和分化,同时作为原癌基因促进了PTC的发生。

目前已有多项研究结果表明,miR-146b、miR-221和miR-222与PTC的侵袭性存在显著相关性^[12-13]。Chou等^[12]利用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测了100例PTC患者和16名正常对照者的miR-146b、miR-221和miR-222的表达情况,并根据肿瘤淋巴结转移分期将肿瘤样本分为低、高危组,结果显示这3种miRNA与甲状腺腺体外侵犯显著相关($P=0.013$ 、 0.05 、 0.003),高危组中miR-221和miR-146b的表达水平显著高

于低危组($P=0.01$ 、 0.042),研究者提出用miR-221、miR-222和miR-146b作为靶点预测和治疗侵袭性PTC具有潜在意义,同时发现*B-Raf*原癌基因家族丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(*serine/threonine-protein kinase B-Raf*, *BRAF*)突变的PTC中miR-146b的表达水平明显高于无*BRAF*突变的PTC($P<0.0001$)。该团队还发现,miR-146b在伴有*BRAF*^{V600E}突变的高风险、进展期PTC患者中明显高表达($P=0.001$),并提出miR-146b是PTC患者复发或转移的标志物,其作用机制可能是miR-146b位于*BRAF*基因突变的下游,通过结合白细胞介素(IL)-1受体相关激酶或肿瘤坏死因子受体相关因子6,在白细胞介素(IL)-1和Toll样受体(TLR)信号通路中发挥正调节核因子 κ B活性的作用;同时,通过结合SMAD家族蛋白4,激活转化生长因子 β 信号通路而发挥调控作用;还可以通过抑制锌指蛋白3的表达,增加卷曲同源物6和低密度脂蛋白受体相关蛋白6的表达,从而激活Wnt/ β -catenin等信号通路而发挥作用^[13]。另外,miR-146b还可作用于其他靶标基因(例如趋化因子受体4和表皮生长因子受体等)调控甲状腺癌的侵袭和转移。

研究结果显示,在分化差的甲状腺癌细胞中,miR-146b-3P可通过抑制转录因子成对盒8从而抑制下游靶基因钠碘转运体(*sodium iodine transporter*, *NIS*)的表达,也可以直接结合转录因子成对盒8和NIS的3'-非翻译区,导致其表达下降,使甲状腺癌细胞的摄碘能力降低^[6]。在DTC失分化细胞系中敲减miRNA-146b,可上调NIS mRNA的表达,提高NIS蛋白的表达水平,从而提高甲状腺癌细胞对¹³¹I的摄取^[14]。

Lee等^[15]分别检测了有复发和无复发的2组PTC患者中miRNA的表达谱,结果发现miR-222和miR-146b在复发的PTC中高表达(分别为无复发组的10.8倍和8.9倍, $P=5.014$ 和 5.038),这提示miR-222和miR-146b与PTC的复发密切相关,具有作为监测PTC复发的生物标志物的潜力。Huang等^[16]的研究结果显示,miR-222通过靶向肿瘤抑制因子蛋白磷酸酶2调节亚基B,在体外增强了甲状腺癌细胞的迁移和侵袭,在体内增强了远处肺转移,这提示miR-222可作为潜在的诊断生物标志物及治疗靶点。Galardi等^[17]研究证实了*p27Kip1*为miR-221和miR-222的靶基因,其是Cip/Kip家族

成员,在细胞周期调控中具有关键作用,miR-221和miR-222高表达可以负调控 *p27Kip1* 的表达,诱导肿瘤细胞进入 S 期,促进肿瘤的增殖。

综上,miR-221、miR-222和miR-146b异常高表达以及伴有 *BRAF* 突变时,常常提示 PTC 具有侵袭、复发、转移等特征,预示手术或¹³¹I 治疗后预后不良。

1.2 FTC

早在 2006 年,Weber 等^[18]研究了人类 FTC 和甲状腺滤泡状腺瘤(follicular adenoma, FA)之间是否存在 miRNA 的差异表达,并对 23 个 FTC、20 个 FA 和 4 个正常甲状腺组织的样本进行了检测,结果发现,与 FA 相比,4 种 miRNAs(miR-192、miR-197、miR-328 和 miR-346)在 FTC 中过表达,并且显示对 FTC 表型具有特异性;与 FA 和健康组织相比,miR-197 和 miR-346 在 FTC 中显著过表达,同时在 57 个 miR-197 靶基因中筛选了 2 个靶基因(激活素 A 受体类型 1 和四旋蛋白 3),在 24 个 miR-346 靶基因中筛选了 2 个靶基因[含 EGF 腓骨蛋白样胞外基质蛋白 2(*EFEMP2*)和含 CASP8 和 FADD 样凋亡调节因子(*CFLAR*)],miR-197 和 miR-346 的靶基因在癌组织中亦显著过表达,提示这 2 种 miRNAs 很可能参与了滤泡肿瘤由良性到恶性发展的过程,它们及其靶基因为 FTC 与 FA 的鉴别提供了新的分子标志物。该团队随后进一步研究了这 2 种 miRNAs 在人类 FTC 细胞系 FTC133、K5 和人类 PTC 细胞系 NPA87、人类胚胎肾细胞系 HEK293T 中的调控作用,结果发现体外敲减 miR-197 和 miR-346 的表达可以抑制 FTC133 和 K5 细胞的增殖和生长,但不能抑制 NPA87 细胞的生长,证明 miR-197 和 miR-346 对 FTC 表型具有特异性;同时发现体外敲减 miR-197 和 miR-346 的表达,其靶基因表达也降低,并证实 miR-197 和 miR-346 的靶基因作为分子标志物鉴别 FTC 与 FA 的诊断准确率为 87%,提出了 miRNAs 与其靶基因可作为新的分子标志物以及干扰治疗的新靶标。

Nikiforova 等^[19]研究分析了甲状腺癌中 miRNA 的表达谱,结果发现 miR-155、miR-187、miR-221、miR-222 和 miR-224 在经典型的 FTC 中过表达,而 miR-183、miR-187、miR-197、miR-221、miR-222 和 miR-339 在嗜酸瘤细胞亚型的 FTC 中过表达。

Chi 等^[20]的研究也同样比较了 FTC 与 FA 标本中 miRNA 和 mRNA 的表达,并进行了 miRNA-mRNA 调控网络分析,结果表明 miR-296-5-p、miR-10a、miR-139-5-p、miR-452、miR-493、miR-7、miR-137、miR-144、miR-145 和其相应的 mRNAs,以及肿瘤坏死因子受体超家族成员 11 b、苯二氮受体相关蛋白 1 和转化生长因子 β 受体 2 等均在 FTC 与 FA 的发病机制、诊断和治疗中发挥重要作用。张建祥等^[21]提出 FTC 患者中 miR-21 的相对表达水平显著高于 PTC 患者和健康者($P=0.010$)。

2 ATC

ATC 是一类非常罕见的甲状腺癌,占甲状腺癌的 2%~5%,具有高侵袭性,未分化的甲状腺癌细胞常常失去摄碘的能力,因此,¹³¹I 治疗对其无效。目前,已有研究结果表明 miRNA 的表达与 ATC 的高侵袭性存在相关性^[22-24],具体机制仍需进一步研究。

Visone 等^[22]研究分析了 ATC 的 miRNA 表达谱,结果发现与正常甲状腺样本相比,ATC 中 miR-26a、miR-30a-5p、miR-30d 和 miR-125b 的表达水平均显著下调,并经实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)、Northern blot 分析和原位杂交实验得到进一步验证;另外还发现 miR-26a 和 miR-125b 在 2 种 ATC 来源的人类甲状腺癌细胞系中体外诱导过表达,通过结合高迁移率族蛋白 A1(HMGA1)和高迁移率族蛋白 A2(HMGA2),能够调节 cyclinB2 或 cyclinA 的表达,使肿瘤细胞停滞在 G2/M 期,干扰细胞周期,抑制肿瘤细胞的生长,该结果提示这 2 种 miRNA 在细胞周期调控中发挥作用,其表达下调可能与甲状腺癌的发生、发展有关;该团队进一步分析了 ATC(n=6)、PTC(n=6)和正常甲状腺(n=3)样本中 miR-30d、miR-125b、miR-26a 和 miR30a-5p 的表达情况,结果证实了 miRNA 在 ATC 中的表达显著下调,而在 PTC 中没有下调。Esposito 等^[23]则认为,在不同 ATC 细胞系中诱导低表达的 miR-30d 恢复正常表达后,能够负调控其靶基因 *Zeste* 基因增强子同源物 2(*EZH2*)的表达,使肿瘤细胞停滞在 G2/M 期,从而抑制细胞的增殖、侵袭及肿瘤的浸润、转移。

多项研究结果证实,miR-200 和 miR-30 在 ATC 中明显低表达,能够明确区分 ATC 与 PTC 和 FTC,

其通过调节上皮细胞间质转型相关蛋白的表达,降低 ATC 细胞的侵袭性,诱导上皮细胞间质转型^[25-26]。Braun 等^[24] 研究还发现, miR-200 和 miR-30 家族能够调控 SMAD 家族蛋白 2 和转化生长因子 β 受体 I 的表达,而后者是抑制肿瘤上皮细胞间质转型和侵袭的关键因子,因此,推测 miR-200 和 miR-30 家族表达的下降能够促进 ATC 细胞失分化和肿瘤的侵袭。

3 MTC

MTC 是一类罕见的甲状腺肿瘤,在甲状腺癌中的占比很小,不到 5%。MTC 易出现早期淋巴结及远处转移。其起源于甲状腺 C 细胞,对放化疗不敏感,¹³¹I 治疗对其无效,因此,研究其发生、发展机制对 MTC 的诊治及预后具有重要意义。目前关于 miRNA 在 MTC 中的表达情况及其作用机制尚不明确,需要进一步的深入研究。

Mian 等^[26] 研究结果发现,相比于正常对照组, miR-183 和 miR-375 的表达水平在 40 例 MTC 患者中分别升高了 6.7 倍和 10.1 倍,差异有统计学意义(均 $P < 0.0001$)。多项研究结果进一步证实了 miR-183 和 miR-375 的高表达能够预测 MTC 的侧颈部淋巴结转移、肿瘤残留、远处转移以及患者的生存率(均 $P < 0.01$),体外细胞实验也证实, MTC 细胞敲除 miR-183 后可上调靶基因微管相关蛋白轻链 3B(microtubule associated protein light chain 3B, LC3B) 的表达, LC3B 是目前公认的自噬分子标志物,提示细胞自噬活性增高,调节肿瘤的发生、发展,影响肿瘤细胞的存活率^[27-28]。Shi 等^[29] 研究了 miR-375 在 MTC 中的潜在分子机制,利用基因表达数据库芯片数据、通路分析及生物信息学分析方法,探讨 miR-375 及其靶基因 Yes 关联蛋白 1 在 MTC 中的表达水平,结果发现 PI3K/Akt 信号通路中的 2 个基因(*JAK2* 和 *NGFR*)在 mRNA 和蛋白水平上均表现为下调,预测 miR-375 的高表达能下调 Yes 关联蛋白 1 的表达,通过 PI3K/Akt 通路在 MTC 的发生、发展中发挥关键作用。然而, miR-375 的确切分子机制仍需要更深入的研究进行验证。

4 小结

综上所述, miRNA 在不同类型的甲状腺癌中

异常表达(上调或下调)。miRNA 作为一种异常的生物标志物用于肿瘤的诊断是可行的,比如: miR-221、miR-222 和 miR-146b 在高危的 DTC 中往往高表达, miR-200 和 miR-30 家族在 ATC 中明显低表达或缺失, miR-183 和 miR-375 在伴有颈部淋巴结转移及预后不良的 MTC 中高表达。miRNA 表达的差异与肿瘤的预后相关,分析 miRNA 的表达水平也有助于对肿瘤患者的治疗和管理。由于 miRNA 可调节肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡及侵袭,因此可通过干扰人类肿瘤中 miRNA 及其生物靶标的表达来抑制癌症的发生、发展, miRNA 有望成为甲状腺癌诊断的重要补充手段和治疗的新策略、新方法。但由于目前文献中关于 miRNA 的相关研究的样本量总体偏小,缺乏前瞻性研究, miRNA 作用于甲状腺癌的具体作用机制尚不清楚,作用靶点尚不统一,需要深入的大样本量的研究来进一步探讨。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 林晓云负责文献的查阅、综述的撰写;侯莎莎负责文献的检索和搜集;谭建负责综述的审核。

参 考 文 献

- [1] National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Factsheets: Thyroid Cancer[EB/OL]. [2019-04-21]. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] Kasinski AL, Slack FJ. MicroRNAs en route to the clinic: progress in validating and targeting microRNAs for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(12): 849-864. DOI: 10.1038/nrc3166.
- [4] Shen CT, Qiu ZL, Song HJ, et al. miRNA-106a directly targeting RARB associates with the expression of Na^+/T^- symporter in thyroid cancer by regulating MAPK signaling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 101. DOI: 10.1186/s13046-016-0377-0.
- [5] Vriens MR, Weng J, Suh I, et al. MicroRNA Expression Profiling Is a Potential Diagnostic Tool for Thyroid Cancer[J]. *Cancer*, 2012, 118(13): 3426-3432. DOI: 10.1002/ncr.26587.
- [6] Riesco-Eizaguirre G, Wert-Lamas L, Perales-Patón J, et al. The miR-146b-3p/PAX8/NIS Regulatory Circuit Modulates the Differentiation Phenotype and Function of Thyroid Cells During Carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(19): 4119-4130. DOI:

- 10.1158/0008-5472.CAN-14-3547.
- [7] Lee J, Soh EY. Differentiated Thyroid Carcinoma Presenting With Distant Metastasis at Initial Diagnosis: Clinical Outcomes and Prognostic Factors[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(1): 114-119. DOI: [10.1097/SLA.0b013e3181b7faf6](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b7faf6).
- [8] Cho SW, Choi HS, Yeom GJ, et al. Long-Term Prognosis of Differentiated Thyroid Cancer with Lung Metastasis in Korea and its Prognostic Factors[J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 277-286. DOI: [10.1089/thy.2012.0654](https://doi.org/10.1089/thy.2012.0654).
- [9] Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5): 356-358. DOI: [10.1016/S2213-8587\(13\)70215-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70215-8).
- [10] Feng F, Wang H, Hou SS, et al. Re-induction of cell differentiation and ¹³¹I uptake in dedifferentiated FTC-133 cell line by TSHR gene transfection[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(8): 1261-1265. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2012.07.004](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2012.07.004).
- [11] He HL, Jazdzewski K, Li W, et al. The role of microRNA genes in Papillary thyroid carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(52): 19075-19080. DOI: [10.1073/pnas.0509603102](https://doi.org/10.1073/pnas.0509603102).
- [12] Chou CK, Chen RF, Chou FF, et al. miR-146b is Highly Expressed in Adult Papillary Thyroid Carcinomas with High Risk Features Including Extrathyroidal Invasion and the BRAF^{V600E} Mutation[J]. *Thyroid*, 2010, 20(5): 489-494. DOI: [10.1089/thy.2009.0027](https://doi.org/10.1089/thy.2009.0027).
- [13] Chou CK, Yang KD, Chou FF, et al. Prognostic Implications of miR-146b Expression and Its Functional Role in Papillary Thyroid Carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): E196-E205. DOI: [10.1210/jc.2012-2666](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2666).
- [14] Bastos AU, Oler G, Nozima BHN, et al. BRAF V600E and decreased *NIS* and *TPO* expression are associated with aggressiveness of a subgroup of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(4): 525-540. DOI: [10.1530/EJE-15-0254](https://doi.org/10.1530/EJE-15-0254).
- [15] Lee JC, Zhao JT, Clifton-Bligh RJ, et al. MicroRNA-222 and MicroRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer[J]. *Cancer*, 2013, 119(24): 4358-4365. DOI: [10.1002/ncr.28254](https://doi.org/10.1002/ncr.28254).
- [16] Huang YR, Yu S, Cao ST, et al. MicroRNA-222 Promotes Invasion and Metastasis of Papillary Thyroid Cancer Through Targeting Protein Phosphatase 2 Regulatory Subunit B Alpha Expression[J]. *Thyroid*, 2018, 28(9): 1162-1173. DOI: [10.1089/thy.2017.0665](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0665).
- [17] Galardi S, Mercatelli N, Farace MG, et al. NF-κB and c-Jun induce the expression of the oncogenic miR-221 and miR-222 in prostate carcinoma and glioblastoma cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(9): 3892-3902. DOI: [10.1093/nar/gkr006](https://doi.org/10.1093/nar/gkr006).
- [18] Weber F, Teresi RE, Broelsch CE, et al. A limited set of human MicroRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9): 3584-3591. DOI: [10.1210/jc.2006-0693](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0693).
- [19] Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, et al. MicroRNA Expression Profiling of Thyroid Tumors: Biological Significance and Diagnostic Utility[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5): 1600-1608. DOI: [10.1210/jc.2007-2696](https://doi.org/10.1210/jc.2007-2696).
- [20] Chi JD, Zheng XQ, Gao M, et al. Integrated microRNA-mRNA analyses of distinct expression profiles in follicular thyroid tumors[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 7153-7160. DOI: [10.3892/ol.2017.7146](https://doi.org/10.3892/ol.2017.7146).
- [21] 张建祥, 马艳梅, 张素琴, 等. 血浆微小 RNA-21 鉴别甲状腺滤泡癌与乳头状甲状腺癌[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(10): 1921-1923. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.10.043](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.10.043). Zhang JX, Ma YM, Zhang SQ, et al. Identification of thyroid follicular carcinoma and papillary thyroid carcinoma by plasma microRNA-21[J]. *Chin J Exp Surg*, 2018, 35(10): 1921-1923. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.10.043](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.10.043).
- [22] Visone R, Pallante P, Vecchione A, et al. Specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas[J]. *Oncogene*, 2007, 26(54): 7590-7595. DOI: [10.1038/sj.onc.1210564](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210564).
- [23] Esposito F, Tornincasa M, Pallante P, et al. Down-Regulation of the miR-25 and miR-30d Contributes to the Development of Anaplastic Thyroid Carcinoma Targeting the Polycomb Protein EZH2[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5): E710-E718. DOI: [10.1210/jc.2011-3068](https://doi.org/10.1210/jc.2011-3068).
- [24] Braun J, Hoang-Vu C, Dralle H, et al. Downregulation of microRNAs directs the EMT and invasive potential of anaplastic thyroid carcinomas[J]. *Oncogene*, 2010, 29(29): 4237-4244. DOI: [10.1038/onc.2010.169](https://doi.org/10.1038/onc.2010.169).
- [25] Fuziwara CS, Kimura ET. MicroRNA Deregulation in Anaplastic Thyroid Cancer Biology[J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 743450. DOI: [10.1155/2014/743450](https://doi.org/10.1155/2014/743450).
- [26] Mian C, Pennelli G, Fassan M, et al. MicroRNA Profiles in familial and sporadic medullary thyroid carcinoma: preliminary relationships with *RET* status and outcome[J]. *Thyroid*, 2012, 22(9): 890-896. DOI: [10.1089/thy.2012.0045](https://doi.org/10.1089/thy.2012.0045).
- [27] Abraham D, Jackson N, Gundara JS, et al. MicroRNA Profiling of Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer Identifies Predictors of Nodal Metastasis, Prognosis, and Potential Therapeutic Targets[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(14): 4772-4781. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-11-0242](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0242).
- [28] Gundara JS, Zhao JT, Gill AJ, et al. Nodal metastasis microRNA expression correlates with the primary tumour in MTC[J]. *ANZ J Surg*, 2014, 84(4): 235-239. DOI: [10.1111/j.1445-2197.2012.06291.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2012.06291.x).
- [29] Shi L, Zhao SM, Luo Y, et al. MiR-375: A prospective regulator in medullary thyroid cancer based on microarray data and bioinformatics analyses[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(11): 1344-1354. DOI: [10.1016/j.prp.2017.09.024](https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.09.024).